

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-157312**

(43)Date of publication of application : **03.06.1994**

(51)Int.Cl. A61K 31/445
 A61K 9/16
 A61K 47/10

(21)Application number : **04-302285** (71)Applicant : **SHIONOGI & CO LTD**
(22)Date of filing : **12.11.1992** (72)Inventor : **HATSUSHIRO SHUICHI**
 SUZUKI YOSHIKAZU
 OGURA TOSHIHIRO
 TAKAGISHI YASUSHI

(54) BITTERNESS-IMPROVED DRY SYRUP GRANULE OF TERFENADINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce a bitterness-improved dry syrup granule of terfenadine improved in bitter taste and exhibiting an antihistaminic effect by adding xylitol exhibiting a sweetness almost equal to white sugar to terfenadine.

CONSTITUTION: The dry syrup granule of terfenadine improved in bitter taste can be produced by adding xylitol to a medicine composed mainly of terfenadine exhibiting an antihistaminic effect. Xylitol is a sugar alcohol corresponding to D-xylose, remarkably soluble in water, slightly soluble in methanol and almost insoluble in ethanol. This substance exhibits a sweetness almost equal to that of white sugar and a cool feeling. Xylitol can be taken into the cell without requiring insulin and metabolism of xylitol, therefore, is not disturbed even in the case of insulinopenic disorder of sugar utilization. Accordingly, there is no problem about rise of blood-sugar level. In addition, the pharmaceutical permissibility of xylitol is very high since xylitol is a physiological metabolite. The amount of added xylitol is 0.1 to 0.5wt.%, especially preferably 0.2 to 0.3wt.% based on the weight of the whole preparation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision
of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-157312

(43)公開日 平成6年(1994)6月3日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A E M	9360-4C		
9/16	S	7329-4C		
47/10	L	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平4-302285	(71)出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22)出願日	平成4年(1992)11月12日	(72)発明者	初代 秀一 大阪府高槻市真上町4丁目6-14
		(72)発明者	鈴木 嘉一 大阪府茨木市平田1丁目1-11
		(72)発明者	小倉 敏弘 大阪府吹田市青山台2丁目7番 A 4 - 107
		(72)発明者	高岸 靖 兵庫県芦屋市潮見町27番1号
		(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

(54)【発明の名称】 苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 テルフェナジンを主成分とする苦味の改善されたドライシロップ顆粒剤を提供する。

【構成】 キシリットを添加してなる苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 キシリットを添加してなる苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はキシリットを含むテルフェナジンを主成分とする苦味の改善されたドライシロップ顆粒剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 テルフェナジンは抗ヒスタミン作用を有する薬物であり、ほとんど水に溶解しないため、粉末、錠剤または顆粒剤として処方される。ドライシロップは粉末、細粒または顆粒剤を用時水に溶解または懸濁させて用いるシロップ剤である。ところで、テルフェナジンを少量でも水に溶解、または懸濁させた場合は苦味を呈し、服用時に抵抗感が生じる。特に幼児の場合はシロップ剤に調製しても投与が困難な場合がある。従来からシロップ用細粒の甘味剤として白糖が広く使用されており、通常、その使用量は製剤全重量に対して約70%以上である。薬物の苦味等が強く、味覚の改善が不十分な場合には、白糖の添加量を増したり、薬物を高分子物質等で被覆するなどの方法が採用されてきた。しかしながら、白糖の使用には限度があり、また過度の使用は若年性糖尿病の原因にもなるので好ましくない。また、後者は製剤操作が煩雑になるなどの欠点があった。本発明者らは、テルフェナジンに白糖を使用してシロップ用細粒を調製したところ、白糖の使用量を増してもテルフェナジンの苦味が改善されないことを知り、鋭意検討を重ねた結果、白糖では苦味が改善されないにもかかわらず同程度の甘味を有するキシリットの添加が意外にも苦味改善効果を示すことを発見し、本発明を完成するに至った。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明はキシリットを含むことを特徴とする苦味改善テルフェナジンドライシロップ顆粒剤を提供するものである。

【0004】 本発明でいう「キシリット」とは、通常はD-キシロースに対応する糖アルコールでありキシリトールとも称される。種々の製法があるが、例えば、キシランに硫酸を加え、加熱して加水分解した後、pH4～5に調整し、減圧濃縮してD-キシロースの濃縮液を得る。この濃縮液をナトリウムアマルガム、またはニッケルを触媒として加圧水素で還元して得られる。その他の方法によって得られるものも本発明に使用することができる。化合物としての「キシリット」は分子式 $C_5H_{12}O_5$ を有し、THFからの再結晶により斜方晶系結晶およびエタノールからの再結晶により柱状結晶のmp61～94.5℃、d1.52の安定型結晶が得られる。また無水メタノールから無色、単晶の薄板状結晶である吸湿性のmp61～61.5℃の準安定型結晶が得られる。

水に極めて溶解易く、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに殆ど溶けない。甘味は白糖と同程度であるが、冷涼感を示す。キシリットはインシュリンの作用を要することなく細胞内に取り込まれる。従って、インシュリン欠乏による糖利用障害時にもキシリットの代謝は妨げられずまた血糖値を上昇させることもない。さらに、キシリットは生理的代謝産物でもあるからその認容性も高い。

【0005】 本発明において、キシリットは製剤全重量に対して約40%以上使用するのが好ましく、さらに好ましくは約50%以上、最も好ましくは約70%以上使用するのが好ましい。キシリットは単独で用いても良いし、甘味剤、例えば、乳糖や白糖と混合して用いても良いが、キシリットと甘味剤の総重量は製剤全重量に対して約85%～約98%、さらに好ましくは約94%～約96%になるように使用するのが好ましい。

【0006】 「ドライシロップ」とはシロップ剤として定義されるものであり、医薬品に白糖などの甘味剤や乳化剤、懸濁化剤などを加えて、用時溶液または懸濁液となるように調製された顆粒状の製剤をいう。乳化剤または懸濁化剤（粘稠剤）としては、アラビアゴム、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）-Na、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、トラガントなどを用いることができる。用時溶液または懸濁液とするために、必要ならば消泡剤、例えばシリコーン樹脂などを添加してもよい。「顆粒剤」には粒径（ μm ）の80%以上が355～1400である通常の顆粒剤および85%以上が75～500である細粒剤が含まれる。

【0007】 苦味改善のためには、ある種の制酸剤を添加するのがさらに好ましい。使用され得る制酸剤の種類としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒドロタルサイト、水酸化アルミナマグネシウム、炭酸水素ナトリウム等が例示される。これらは製剤全重量に対して0.02～2重量%、好ましくは0.1～0.5重量%、さらに好ましくは0.2～0.3重量%添加するのが好ましい。本発明のドライシロップ顆粒剤に含まれるテルフェナジンは製剤全重量に対して通常1～5重量%であり、好ましくは1～3重量%である。その他に、通常の顆粒剤に含まれる添加剤および必要ならば他の医薬有効成分を含むことができ、全製剤重量を100重量%とする。

【0008】 本発明のドライシロップ顆粒剤は、通常の顆粒剤の製造方法である、例えば押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法、流動層造粒法、噴霧造粒法、破砕造粒法などを用いて製造することができる。従って、通常用いられる賦形剤、結合剤、保存剤などの顆粒剤としての添加剤もまた含むことができる。賦形剤としては、糖類、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニットなどが

挙げられる。結合剤としては、アラビアゴム、ゼラチン、MC、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリビニルアルコールなどを挙げることができる。保存剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、プロピレングリコールなどを挙げることができる。

【0009】以下、本発明の構成と効果を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

テルフェナジン	30g	(1.5重量%)
白糖	545	(27.3%)
キシリット	1400	(70%)
HPC-SL*	20	(1%)

実施例番号	2	3	4	5	6
テルフェナジン	30	15	15	15	30
白糖	257	272	272	72	257
乳糖	—	—	—	—	300
キシリット	700	500	700	900	400
マンニット	—	200	—	—	—
HPC-SL	10	10	10	10	10
ヒドロタルサイト	2	2	—	2	—
制酸剤A*	—	—	2	—	2
芳香剤	微量	微量	微量	微量	微量
総量(約)	1000	1000	1000	1000	1000

* 制酸剤Aはメタケイ酸アルミン酸マグネシウムである。

【0011】試験例1

(苦味官能予備試験) 下記処方(単位: mg)の製剤を予備調製し、苦味官能試験を行った。官能試験はパネラー2人で行い、それぞれの20%懸濁液10mlを口中に10秒間含み、苦味の程度を下記評価基準で判定した。※

処方例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
テルフェナジン	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
乳糖	—	—	—	—	260	260	260	260	460	560
白糖	960	—	—	—	700	—	—	—	—	—
アマルティー*	—	960	—	—	—	700	—	—	—	—
キシリット	—	—	960	—	—	—	700	—	500	400
マンニット	—	—	—	960	—	—	—	700	—	—
HPC-SL	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
合計	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
苦味	×	×	◎	×	×	×	◎	×	○	△

* アマルティーは東和化成工業株式会社製 粉末還元麦芽糖水飴(通称、マルチトール)である。

結果

4種の甘味剤につき、処方例1~4および5~8で甘味

*ヒドロタルサイト**

4 (0.2

")

芳香剤

微量

総量

約2000g

* HPC-SL(商品名)は日本曹達社製ヒドロキシプロピルセルロースである。

** ヒドロタルサイトとしてアルカマック(商品名:協和化学工業株式会社製)を使用した。

上記の4成分を双軸練合機で10分間混合した後、50%アルコールを加えて15分間練合する。この練合物を円筒製粒機(直径0.45mm)で製粒し乾燥後、調粒、篩別し、30~100メッシュの粒剤1900gを得る。この粒剤にヒドロタルサイト4gおよび芳香剤微量を加えて混合機で5分間混合し、テルフェナジンドライシロップ細粒剤を得る。

【0010】実施例2~6

下記の処方(単位はmgである)を用いて実施例1と同様にして本発明のドライシロップ細粒剤を調製する。

※結果を表1に示す。

◎ 苦味を感じない

○ 苦味を殆ど感じない

△ 苦味を僅かに感じる

× 苦味を感じる

【表1】

剤だけを変化させた処方例において、甘味度は、白糖を1.0とすると、キシリットが0.65~1.0であり、アマルティーが0.75~0.95、マンニットが0.50であるが、このうちキシリットのみに明らかに苦味改

善効果が見られた。特に白糖およびアマルティーはキシリットとは同程度の甘味を有するにもかかわらず、苦味改善効果が見られなかった。キシリットは甘味によるものとは別の苦味改善作用を示すことが判明した。

*

	対照例 1	対照例 2
テルフェナジン	30	30
白糖	959	259
マンニット	—	700
HPC-SL	10	10
芳香剤	微量	微量
総量(約)	1000	1000

実施例 1、4、6、対照例 1 および 2 の製剤につき、各々 20%懸濁液を調製した。各 10ml をパネラー (10 人) の口中に 10 秒間含ませ、官能試験を行い、下記評価基準で判定した。結果を表 2 に示す。

*【0012】試験例 2

対照例として下記処方(単位:mg)の製剤を調製し、苦味官能試験に供した。

※1: 苦味を殆ど感じない
2: 苦味を僅かに感じる
3: 苦味を感じる

【表 2】

0: 苦味を感じない

※

パネラー	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
本発明製剤										
実施例 1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
実施例 4	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1
実施例 6	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1
対照製剤										
対照例 1	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2
対照例 2	2	3	2	3	3	2	2	3	3	3

結果

が解る。

対照製剤と比較して明らかに苦味が改善されていること